

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lercapress 10 mg filmsko obložene tablete
Lercapress 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg lerkandipinijevega klorida, (ekvivalentno 9,4 mg lerkandipina).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg lerkandipinijevega klorida (ekvivalentno 18,8 mg lerkandipina).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg laktoze monohidrata.

Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

10 mg filmsko obložena tableta

Rumene, okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete v velikosti 6,5 mm in z zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

20 mg filmsko obložena tableta

Roza, okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete v velikosti 8,5 mm in z zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lercapress je indicirano pri odraslih za zdravljenje blage do zmerne esencialne hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 10 mg peroralno enkrat na dan ob istem času, vsaj 15 minut pred obrokom.

Glede na bolnikov individualni odziv se odmerek lahko poveča na 20 mg.

Titriranje odmerka mora biti postopno: do nastopa največjega antihipertenzivnega učinka lahko traja približno 2 tedna.

Nekaterim posameznikom, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z antihipertenzivom, lahko v terapijo z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (atenolol), diuretikom (hidroklorotiazid) ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze (kaptopril ali enalapril) dodatno uvedemo zdravilo Lercapress.

Ker je krivulja odvisnosti odziva od odmerka strma in ima plato pri odmerkih med 20 in 30 mg, ni verjetno, da bi se učinkovitost z večjimi odmerki izboljšala, povečajo pa se lahko neželeni učinki.

Starejši bolniki

Farmakokinetični podatki in klinične izkušnje sicer kažejo, da prilagoditve dnevnega odmerka niso potrebne, kljub temu pa je med začetnim zdravljenjem starejših vseeno potrebna posebna previdnost.

Bolniki z ledvičnimi in jetrnimi okvarami

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter je na začetku zdravljenja potrebna posebna previdnost. Ti podskupini ponavadi preneseta priporočeni odmerek, povečevanje odmerka do 20 mg na dan pa mora biti opravljeno previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter je antihipertenzivni učinek lahko izrazitejši, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Zdravilo Lercapress je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic (GFR < 30 ml/min), z vključno bolniki na dializi (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lercapress pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Previdnost potrebna pred rokovanjem ali dajanjem zdravila:

- priporočljivo je jemanje zdravila zjutraj, vsaj 15 minut pred zajtrkom;
- zdravila se ne sme jemati skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- obstrukcija iztočnega dela levega prekata,
- nezdravljeno kongestivno srčno popuščanje,
- nestabilna angina pectoris ali nedavni (v prvem mesecu) miokardni infarkt,
- huda okvara jeter,
- huda okvara ledvic (GFR < 30 ml/min), z vključno bolniki na dializi,
- sočasna uporaba:
 - z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5),
 - s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5),
 - z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezen sinusnega vozla

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Lercapress pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla (brez srčnega spodbujevalnika).

Disfunkcija levega prekata

Previdnost je potrebna pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata, čeprav hemodinamsko kontrolirane študije niso odkrile, da bi bilo delovanje prekatov prizadeto.

Ishemična bolezen srca

Nekatere kratkodnelujoče dihidropiridine pri bolnikih z ishemično boleznijo srca domnevno spremlja večje kardiovaskularno tveganje. Lerkandipin je sicer dolgodelujoč, vendar je pri takšnih bolnikih vseeno potrebna previdnost. Nekateri dihidropiridini v redkih primerih povzročijo prekordialno bolečino ali angino pectoris. Zelo redko se lahko povečajo pogostnost, trajanje ali izrazitost napadov pri bolnikih z obstoječo angino pectoris. Možni so posamezni primeri miokardnega infarkta (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z ledvičnimi in jetrnimi okvarami

Posebna previdnost je potrebna na začetku zdravljenja bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic. Kljub temu, da je ponavadi dnevni priporočen odmerek, ki se ga lahko prenaša, 10 mg, mora biti povečevanje odmerka do 20 mg na dan opravljeno previdno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je antihipertenzivni učinek lahko izrazitejši, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Zdravilo Lercapress je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic (GFR < 30 ml/min) z vključno bolniki na hemodializi (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Peritonealna dializa

Lerkanidipin lahko povzroči nastanek motnega peritonealnega izpirka pri bolnikih na peritonealni dializi. Vzrok motnosti je povečana koncentracija trigliceridov v peritonealnem izpirku. Medtem, ko je mehanizem tega neznan, motnost po ukinitvi lerkanidipina kmalu preneha. To je pomembno prepoznati, saj se lahko moten peritonealni izpirek pomotoma zamenja za infektiven peritonitis, ki ima za posledico nepotrebno hospitalizacijo in empirično zdravljenje z antibiotiki.

Induktorji CYP3A4

Induktorji CYP3A4, npr. antiepileptiki (kaksna sta fenitoin ali karbamazepin) in rifampicin, lahko zmanjšajo koncentracijo lerkanidipina v plazmi, tako da je lahko učinkovitost lerkanidipina manjša od pričakovane (glejte poglavje 4.5).

Alkohol

Alkohol lahko stopnjuje vazodilacijski učinek antihipertenzivov, zato se mu je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lerkanidipina pri otrocih nista bili dokazani.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije sočasne uporabe

Zaviralci CYP3A4

Znano je, da se lerkanidipin presnavlja z encimom CYP3A4, zato lahko sočasno uporabljeni zaviralci CYP3A4 vplivajo na presnovo in izločanje lerkanidipina. Študija medsebojnega delovanja z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom je pokazala znatno povečanje plazemske koncentracije lerkanidipina (15-kratno povečanje AUC in 8-kratno povečanje C_{max} za enantiomer S-lerkanidipin).

Sočasna uporaba lerkanidipina in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, ritonavirja, eritromicina, troleandomicina) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ciklosporin

Po sočasni uporabi lerkanidipina in ciklosporina so v plazmi ugotovili večjo koncentracijo obeh. V študiji na mladih zdravih prostovoljcih, v kateri je bil ciklosporin uporabljen 3 ure po zaužitju lerkanidipina, se koncentracija lerkanidipina v plazmi ni spremenila, AUC ciklosporina pa se je povečala za 27%. Sočasna uporaba lerkanidipina in ciklosporina je povzročila 3-kratno povečanje koncentracije lerkanidipina v plazmi in 21% povečanje AUC ciklosporina.

Lerkanidipina se skupaj s ciklosporinom ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Grenivka ali grenivkin sok

Tako kot velja za druge dihidropiridine, je lerkanihidipin občutljiv na zavrtje presnove z grenivko ali grenivkinim sokom. Posledici sta povečanje njegove sistemske razpoložljivosti in večji hipotenzivni učinek. Lerkanihidipin se ne sme jemati skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.3).

Nepriporočljiva sočasna uporaba

Induktorji CYP3A4

Pri sočasni uporabi lerkanihidipina in induktorjev CYP3A4, npr. antiepileptikov (kakršna sta fenitoin, fenobarbital in karbamazepin) ali rifampicina, je potrebna previdnost. Antihipertenzivni učinek se namreč lahko zmanjša, krvni tlak je treba spremljati pogosteje kot ponavadi (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Alkohol lahko stopnjuje vazodilacijski učinek antihipertenzivov, zato se mu je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva prilagoditev odmerkov

Substrati CYP3A4

Previdnost je potrebna pri sočasnem predpisovanju lerkanihidipina z drugimi substrati CYP3A4, npr. s terfenadinom, astemizolom in antiaritmiki skupine III, kakršna sta amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

Pri sočasni uporabi 20-mg odmerka lerkanihidipina s peroralnim midazolamom pri starejših prostovoljcih se je absorpcija lerkanihidipina povečala (za približno 40%), hitrost absorpcije pa se je zmanjšala (t_{max} se je od 1,75 ure podaljšal na 3 ure). Koncentracija midazolama se ni spremenila.

Metoprolol

Pri sočasni uporabi lerkanihidipina in metoprolola, antagonist adrenergičnih receptorjev β , ki se v glavnem presnavlja v jetrih, se biološka uporabnost metoprolola ni spremenila, biološka uporabnost lerkanihidipina pa se je zmanjšala za 50%. Ta učinek je morda posledica zmanjšane pretoka krvi skozi jetra, ki ga povzročijo antagonisti adrenergičnih receptorjev β , in se zato lahko pojavi tudi pri drugih zdravilih iz te skupine. Lerkanihidipin je mogoče varno uporabljati hkrati z antagonisti adrenergičnih receptorjev β , vendar je pri tem mogoče potrebna prilagoditev odmerka.

Digoksin

Sočasna uporaba 20 mg lerkanihidipina pri bolnikih, ki so kronično prejeli β -metildigoksin, ni pokazala znakov farmakokinetičnih interakcij. Vendar se je vrednost C_{max} digoksina v povprečju povečala za 33%, AUC in ledvični očistek pa se nista pomembno spremenila. Bolnikom, ki sočasno dobivajo digoksin, je treba skrbno spremljati znake toksičnih učinkov digoksina.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Fluoksetin

Študija medsebojnega delovanja lerkanihidipina in fluoksetina (zaviralca CYP2D6 in CYP3A4), opravljena pri prostovoljcih, starih 65 ± 7 let (povprečje \pm s. o.), ni pokazala klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki lerkanihidipina.

Cimetidin

Sočasna uporaba lerkanihidipina in cimetidina v odmerku 800 mg na dan ne povzroči pomembnih sprememb koncentracije lerkanihidipina v plazmi. Pri večjih odmerkih cimetidina pa se biološka uporabnost in hipotenzivni učinek lerkanihidipina lahko povečata, zato je v teh primerih potrebna previdnost.

Simvastatin

Pri večkratnem sočasnem dajanju lerkanihidipina v odmerku 20 mg in simvastatina v odmerku 40 mg se AUC lerkanihidipina ni pomembno spremenil, AUC simvastatina pa se je povečal za 56%, AUC njegovega aktivnega presnovka, β -hidroksikislina, pa za 28%. Ni verjetno, da so takšne spremembe

klinično pomembne. Medsebojnega delovanja ni pričakovati, če je lerkandipin uporabljen zjutraj, simvastatin pa zvečer, kot je za takšno zdravilo indicirano.

Diuretiki in zaviralci ACE

Lerkandipin se lahko varno uporablja z diuretiki in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE).

Druga zdravila, ki vplivajo na krvni tlak

Kot velja za vse antihipertenzive, lahko pri uporabi lerkandipina z drugimi zdravili, ki vplivajo na krvni tlak, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa za zdravljenje urinarnih simptomov, triciklični antidepresivi, neuroleptiki, pride do povečanega hipotenzivnega učinka. Nasprotno, pa do zmanjšanja hipotenzivnega učinka. pride pri sočasni uporabi kortikosteroidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi lerkandipina med nosečnostjo. Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3), kar pa je bilo opaženo pri drugih dihidropiridinskih spojinah. Uporaba zdravila Lercapress ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano ali se lerkandipin/metaboliti izločajo v mleko. Zato ni priporočljivo, da doječe matere prejemajo zdravilo Lercapress.

Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov za lerkandipin. Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci receptorjev beta, so bile opisane reverzibilne biokemične spremembe v glavi semenčic, ki bi lahko poslabšale oploditev. V primerih, ko je bila ponovljena *in vitro* oploditev neuspešna in kjer ni mogoče najti druge razlage, je lahko morebiten povzročitelj antagonist kalcijevih kanalčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lercapress ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu je potrebna previdnost, kajti pojavijo se lahko omotica, astenija, utrujenost in redko zaspanost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost lerkandipina v odmerku 10-20 mg enkrat na dan je bila preučevana v dvojno slepi, s placebo kontrolirani klinični študiji (s 1200 bolniki, ki so prejeli lerkandipin in 603 bolniki, ki so prejeli placebo) in v aktivno kontrolirani in nekontrolirani dolgotrajajoči študiji na skupno 3676 hipertenzivnih bolnikov, ki so prejeli lerkandipin.

Najbolj pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušanj in v obdobju trženja so: periferni edem, glavobol, vročinski oblivi, tahikardija in palpitacije.

Preglednica neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in za katere obstaja vsaj majhna verjetnost povezave z zdravljenjem z lerkandipinom.

Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji organskih sistemov MedDRA in po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Opazovani neželeni učinki so v skupini pogostnosti razvrščeni glede na padajočo resnost.

MedDR organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznani
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	somnolenca, sinkopa	
Srčne bolezni	tahikardija, palpitacije		angina pectoris	
Žilne bolezni	vročinski oblivi	hipotenzija		
Bolezni prebavil		dispepsija, navzea, bolečine v trebuhu	bruhanje, diareja	hipertrofija dlesni ¹ , motni peritonealni izpirek ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				povečanje serumske transaminaze ¹
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus	urtikarija	angioedem ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija		
Bolezni sečil		poliurija	polakisurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	astenija, utrujenost	bolečina v prsih	

¹ neželeni učinki spontanih poročanj iz obdobja trženja

Opis izbranih neželenih učinkov

V placebo kontroliranih kliničnih študijah je bila incidenca perifernega edema 0,9% pri uporabi lerkamidipina 10-20 mg in 0,83% pri uporabi placeba. Pojavili so se pri manj kot pri 2% vse študijske populacije, z vključno dolgotrajajočimi kliničnimi študijami. Lerkamidipin nima neugodnega vpliva na koncentracijo krvnega sladkorja ali lipidov v serumu.

Nekateri dihidropiridini lahko redko povzročijo prekordialno bolečino ali angino pectoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pectoris povečajo pogostnost, trajanje ali izrazitost teh napadov. Možni so posamezni primeri miokardnega infarkta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja lerkandipina so bili opisani trije primeri prevelikega odmerjanja od odmerka 30-40 mg do 800 mg, vključno s poročilom o zaužitju s samomorilnim namenom.

Simptomi

Tako kot pri drugih dihidropiridinih preveliko odmerjanje povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in refleksno tahikardijo. Vendar se lahko pri zelo visokih odmerkih periferna selektivnost izgubi, kar povzroči bradikardijo in negativni inotropni učinek. Najpogostejši neželeni učinki povezani s prevelikim odmerkom so hipotenzija, omotica, glavobol in palpitacije.

Zdravljenje

V primeru hude hipotenzije lahko pomaga kardiovaskularna podpora z vključno pogostim nadzorom srčne in respiratorne funkcije, dvigom okončin in spremljanja volumna tekočine v obtoku ter in izločanja urina. Glede na podaljšano farmakološko delovanje lerkandipina je treba kardiovaskularno stanje bolnikov spremljati vsaj 24 ur. Glede na to, da ima zdravilo visoko stopnjo vezave na beljakovine, dializa najpogosteje ni učinkovita. Bolnike, pri katerih se pričakuje zmerna do huda zastrupitev, je potrebno skrbno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile, derivati dihidropiridina

Oznaka ATC: C08CA13

Mehanizem delovanja

Lerkandipin je kalcijev antagonist iz skupine dihidropiridinov. Zavira transmembranski dotok kalcija v srčne in gladke mišice. Mehanizem njegovega antihipertenzivnega delovanja je neposredno sproščanje gladkih mišic žil, s čimer zmanjšuje celotni periferni upor.

Farmakodinamični učinki

Antihipertenzivno delovanje lerkandipina je kljub njegovemu kratkemu farmakokinetičnemu razpolovnemu času v plazmi podaljšano. Zdravilo ima visok membranski porazdelitveni koeficient, zaradi velike žilne selektivnosti pa ne deluje negativno inotropno.

Vazodilatacija, ki jo povzroči zdravilo Lercapress, se pojavi postopoma, zato so pri hipertenzivnih bolnikih le redko opažali akutno hipotenzijo z refleksno tahikardijo.

Tako kot pri drugih nesimetričnih 1,4-dihidropiridinih gre tudi antihipertenzivno delovanje lerkandipina v glavnem na račun njegove (S)-enantiomere.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost lerkandipina v odmerkih 10 – 20 mg enkrat na dan je bila preučevana v dvojno slepi, s placebo kontrolirani klinični študiji (s 1200 bolniki, ki so prejeli lerkandipin in 603 bolniki, ki so prejeli placebo) in v aktivno kontrolirani in nekontrolirani dolgotrajajoči študiji na skupno 3676 hipertenzivnih bolnikov.

Večina kliničnih študij je bila narejenih na bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo (z vključno starejšimi in diabetiki), ki so prejeli sam lerkandipin ali v kombinaciji z ACE inhibitorji, diuretiki ali beta-blokatorji.

Poleg kliničnih študij, opravljenih za potrditev terapevtskih indikacij, je dodatna majhna, nekontrolirana, a randomizirana študija pri bolnikih s hudo hipertenzijo (povprečje \pm SO diastoličnega krvnega tlaka $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) pokazala, da se je krvni tlak normaliziral pri 40% od 25 bolnikov, ki so dobivali 20 mg zdravila Lercapress enkrat na dan, in pri 56% od 25 bolnikov, ki so dobivali po 10 mg zdravila Lercapress dvakrat na dan. V dvojno slepi, randomizirani, kontrolirani študiji v primerjavi s placebo pri bolnikih z izolirano sistolično hipertenzijo je zdravila Lercapress učinkovito znižal sistolični krvni tlak s povprečnih začetnih vrednosti $172,6 \pm 5,6$ mm Hg na $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

Pediatrična populacija

Na pediatrični populaciji ni bilo izvedenih kliničnih študij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi 10 oz. 20 mg zdravila Lercapress se le ta popolnoma absorbira. Pri 10 mg odmerku doseže največjo koncentracijo v plazmi $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ (s. o.) in pri 20 mg odmerku $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ (s. o.), in sicer približno 1,5–3 ure po zaužitju.

Enantiomera lerkandipina imata podoben profil koncentracije v plazmi: oba imata enak čas do največje koncentracije v plazmi, največja koncentracija v plazmi in AUC sta v povprečju 1,2-krat večja z (S)-enantiomero, razpolovna časa izločanja obeh enantiomer pa sta praktično enaka. *In vivo* niso opazili interkonverzije enantiomerov.

Zaradi obsežne presnove prvega prehoda je absolutna biološka uporabnost zdravila Lercapress, uporabljenega pri bolnikih peroralno in na poln želodec, okrog 10%; pri zdravih prostovoljcih na tešče pa se zmanjša na 1/3.

Peroralna razpoložljivost zdravila Lercapress se 4-krat poveča, če je zdravilo Lercapress prejeta do 2 uri po zelo mastnem obroku. Zato je treba lerkandipin jemati pred obroki.

Porazdelitev

Porazdelitev iz plazme v tkiva in organe je hitra in obsežna.

Stopnja vezave lerkandipina na beljakovine v serumu presega 98%. Ker je pri bolnikih s hudo motenim delovanjem ledvic ali jeter koncentracija beljakovin v plazmi zmanjšana, se delež prostega zdravila lahko poveča.

Biotransformacija

Zdravilo Lercapress se izdatno presnavlja s CYP3A4. V urinu ali blatu ni najti matičnega zdravila. Pretežno se spremeni v neaktivne presnovke in približno 50% odmerka se izloči v urinu.

Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* so pokazali, da lerkandipin do določene mere zavre CYP3A4 in CYP2D6 v koncentracijah, ki sta 160- oz. 40-krat večji kot največja koncentracija v plazmi, dosežena po odmerku 20 mg.

Poleg tega so študije medsebojnega delovanja pri človeku pokazale, da lerkandipin ne spremeni plazemske koncentracije midazolama, ki je značilen substrat CYP3A4, ali metoprolola, ki je značilen substrat CYP2D6. Zato ni pričakovati, da bi zdravilo Lercapress v terapevtskih odmerkih zavrlo biotransformacijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje

Izločanje poteka v glavnem z biotransformacijo.

Izračunani povprečni končni razpolovni čas izločanja je od 8 do 10 ur, terapevtski učinek pa zaradi velike vezave na lipidne membrane traja 24 ur. Po večkratni uporabi niso opazili kopičenja.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracija zdravila Lercapress v plazmi po peroralni uporabi lerkandipina ni neposredno sorazmerna z odmerkom (nelinearna kinetika). Razmerje med največjimi koncentracijami v plazmi po 10, 20 oz. 40 mg odmerkih je bilo 1:3:8, razmerje med površinami pod krivuljami koncentracije v plazmi po času pa 1:4:18, kar kaže na progresivno nasičenje presnove prvega prehoda. V skladu s tem se razpoložljivost z večanjem odmerka povečuje.

Posebne skupine

Ugotovljeno je, da je farmakokinetično obnašanje lerkandipina pri starejših bolnikih in bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter podobno kot pri splošni populaciji bolnikov. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih odvisnih od dialize je bila koncentracija zdravila večja (okrog 70%). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je verjetno, da bo sistemska biološka uporabnost lerkandipina večja, kajti zdravilo se normalno izdatno presnavlja v jetrih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije farmakološke varnosti na živalih v antihipertenzivnih odmerkih niso pokazale učinka na avtonomno živčevje, osrednje živčevje ali delovanje prebavil.

Pomembni učinki, opaženi v dolgoročnih študijah na podganah in psih, so bili neposredno ali posredno povezani z znanimi učinki velikih odmerkov kalcijevih antagonistov, ki so predvsem odraz čezmerne farmakodinamične aktivnosti.

Lerkandipin ni bil genotoksičen, znakov za tveganje kancerogenosti ni bilo.

Zdravljenje z lerkandipinom pri podganah ni vplivalo na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje.

Dokazov o teratogenih učinkih pri podganah in kuncih ni, toda pri podganah so veliki odmerki lerkandipina izzvali izgubo zarodka pred in po vsaditvi ter upočasnjeno razvoj plodov.

Lerkandipinijev klorid, uporabljen v velikih odmerkih (12 mg/kg/dan) med porodom, je izzval distocijo.

Porazdelitev lerkandipina in/ali njegovih presnovkov pri brejih živalih in njihovo izločanje v mleku nista raziskana.

V študijah toksičnosti niso posebej ocenjevali presnovkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

povidon K30

magnezijev stearat

Mešanica filmske obloge:
hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000
železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s pretisnimi omoti iz aluminija in neprozornega PVC.

10 mg filmsko obložene tablete so pakirane po 1x7 (7), 1x14 (14), 2x14 (28), 4x15 (60) in 6x15 (90) tablet.*

20 mg filmsko obložene tablete so pakirane po 1x7 (7), 1x14 (14), 2x14 (28), 6x10 (60) in 9x10 (90) tablet.*

*Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MENARINI INTERNATIONAL O.L.S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00895/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.04.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 16.08.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

JAZMP-WS/017_(WS/779)-24.06.2021

24. 6. 2021